

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Division d'endocrinologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur M.B. VALLOTTON

**D-T4 : CORRELATION ENTRE
SON ACTION BIOLOGIQUE ET SON METABOLISME**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Photis N. BERIS

d'ATHENES (Grèce)

Thèse No 3712

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Division d'endocrinologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur M.B. VALLOTTON

D-T4 : CORRELATION ENTRE SON ACTION BIOLOGIQUE ET SON METABOLISME

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Photis N. BERIS

d'ATHENES (Grèce)

Thèse No 3712

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Michel B. Vallotton, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 4 décembre 1978

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3712



Nous tenons à exprimer notre vive reconnaissance au professeur A.-F. Muller qui, par son constant soutien et ses conseils bienveillants, nous a permis de réaliser ce travail.

Nos remerciements vont tout particulièrement au Dr A. Burger, privat-docent, chef de l'Unité de thyroïde du Laboratoire d'Investigations Cliniques de l'Hôpital Cantonal de Genève, qui a été l'instigateur de ce travail et qui nous a guidé par ses judicieux conseils tant sur le plan technique que scientifique, grâce à sa grande expérience et à son esprit critique.

Nos remerciements vont également à madame Thérèse Burer et à mesdemoiselles Christine Alliod, Marie-Jeanne Voirol et Heiga Steinort pour leur collaboration technique.

Nous sommes aussi très reconnaissants au Dr G. Boreux qui a relu et corrigé le texte français et qui a été la source d'encouragements pendant les moments difficiles.

A MES PARENTS

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

- | | | |
|----|---|---|
| a) | Métabolisme des hormones thyroïdiennes | 1 |
| b) | Action périphérique des hormones thyroïdiennes et leur mécanisme sur le métabolisme des lipides | 3 |

MATERIEL ET METHODES

- | | | |
|----|--|---|
| 1) | Métabolisme de base | 7 |
| 2) | Cholestérol | 7 |
| 3) | Triglycérides | 7 |
| 4) | Thyroxine et 3,5,3' – triiodothyronine | 8 |
| 5) | TETRAC | 8 |
| 6) | Test à la TRH | 8 |

RESULTATS

- | | | |
|----|---|----|
| a) | Hormones thyroïdiennes et leurs métabolites | 9 |
| b) | Tests fonctionnels | 10 |

DISCUSSION

19

REFERENCES

22



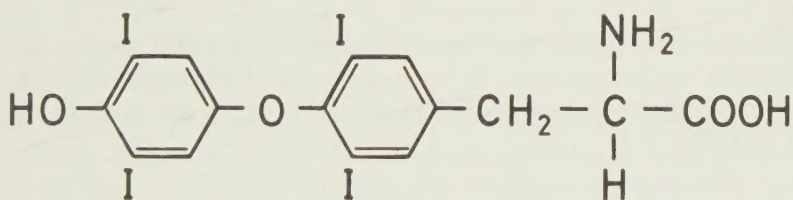
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545932_0009

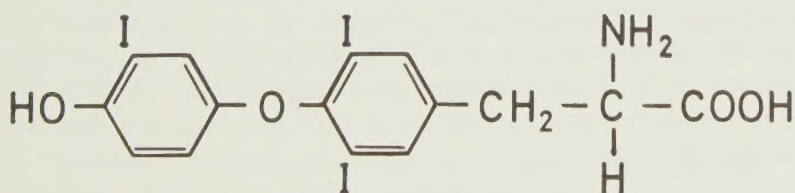
INTRODUCTION

a) Métabolisme des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes, la thyroxine ou 3,5,3',5'-tétraiodothyronine et la 3,5,3'-triiodothyronine, qui sont des acides aminés, peuvent exister soit sous forme isomérique D, soit sous forme L, étant donné la présence d'un atome de carbone asymétrique dans la molécule d'alanine. In vivo, seuls les L-isomères sont présents. Leur structure est la suivante :



3, 5, 3', 5'-Tétraiodothyronine (L-thyroxine ou L-T₄)



3, 5, 3'-Triiodothyronine ou L-T₃

La synthèse des hormones thyroïdiennes se fait dans la thyroïde et comprend, d'une manière très schématique, trois stades (figure 1) :

- a) la captation de l'iode plasmatique sous forme de I⁻ (iodure) par la cellule thyroïdienne;

T4 est de 6 à 8 jours et celle de la T3 de 1 jour. Environ 100 mcg de T4 sont dégradés chaque jour; le 90% est éliminé par les urines et le restant excrété dans les selles sous forme d'hormone conjuguée.

Les hormones thyroïdiennes sont catabolisées de trois façons :

- a) par une monodéiodation successive de la T4 et de la T3 qui se passe surtout dans le foie. Il faut signaler ici que la voie la plus importante du catabolisme de la T4 est sa monodéiodation en T3 et rT3, le congénère inactif de la T3. Environ 25% de la T4 sécrétée suit cette voie et représente ainsi la source la plus importante de la T3 (deux tiers de la production corporelle totale de T3).
- b) un faible pourcentage des hormones thyroïdiennes est catabolisé par altération de la chaîne d'alanine consistant en une désamination et une décarboxylation. Ainsi se forment les analogues des hormones thyroïdiennes. Parmi ces analogues, le TETRAC et le TRIAC ont gagné un intérêt tout particulier puisqu'ils sont considérés comme une forme active des hormones thyroïdiennes (8).
- c) une petite fraction de la T4 est conjuguée à l'acide glucuronique et au sulfate. Ces dérivés sont hydrosolubles et sont excrétés par la bile. Il est possible que des enzymes bactériennes lysent ces conjugués, permettant ainsi à la T4 d'être de nouveau absorbée. L'importance de ce cycle entéro-hépatique a peu été étudié.

Les enzymes de la déiodation se trouvent partout, mais surtout dans le foie et les reins. Le catabolisme des deux hormones (T3 et T4) est quasiment le même, la seule exception étant le fait que la T3 est beaucoup plus rapidement dégradée. Le catabolisme de la T4 est représenté sur la Figure 2.

b) Action périphérique des hormones thyroïdiennes et leur mécanisme sur le métabolisme des lipides.

Les hormones thyroïdiennes accroissent la consommation d'O₂ au repos et, par conséquent, la production de chaleur. Ce phénomène s'accompagne d'une augmentation du métabolisme global, touchant les hydrates de carbone, les lipides et les protéines. Le débit cardiaque augmente et le seuil de sensibilité aux catécholamines s'accroît. Les hormones thyroïdiennes conditionnent l'organisme immature pour la croissance et la différenciation et enclenchent la métamorphose des amphibiens. Cette action périphérique des hormones thyroïdiennes

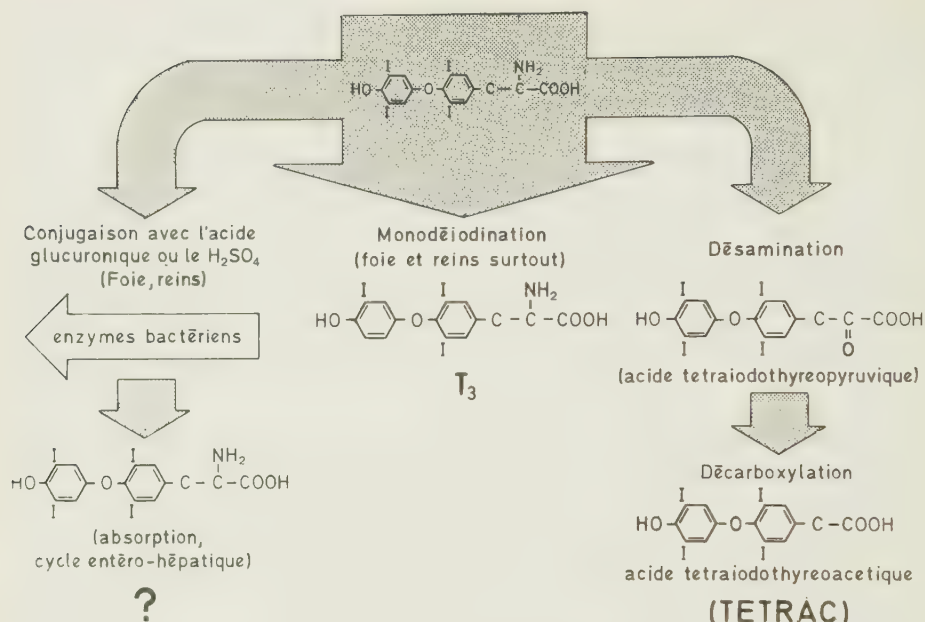


Figure 2 : Principales voies cataboliques de la T₄

témoigne d'une stimulation métabolique généralisée. Le mécanisme exact de cette action au niveau cellulaire et moléculaire n'est pas encore connu avec certitude. L'hypothèse la plus acceptée aujourd'hui est que la T₃ se fixe à un récepteur nucléaire spécifique et active une RNA-polymérase dépendante du DNA; une production de mRNA s'ensuit et la synthèse des protéines est stimulée (27).

Une autre hypothèse qui pourrait expliquer d'une manière satisfaisante plusieurs phénomènes qui accompagnent la thyroétoxicose, le catabolisme tissulaire y compris, est celle de la déconjugaison de la phosphorylation oxydative. Cependant, des objections ont été faites par plusieurs auteurs contre cette théorie qui est actuellement abandonnée. Beigi et Edelman ont essayé, récemment, d'expliquer l'effet calorigénique de la T₃ par le coût énergétique de la Na-K-ATPase qui augmente en sa présence.

L'action des hormones thyroïdiennes sur les cellules adipeuses est d'un intérêt tout particulier et ceci en raison de l'importance clinique que cela implique sur le traitement médicamenteux des différents types d'hyperlipoprotéïnémies.

L'action hypocholestéramiante des hormones thyroïdiennes était déjà connue depuis très longtemps (18). Pratiquement tous les auteurs sont d'accord que cet effet est dû à un changement de l'équilibre entre la synthèse et le catabolisme du cholestérol, car les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse, mais plus encore la dégradation du cholestérol (19,42,13 et 38). En dehors de l'effet sur le cholestérol, les hormones thyroïdiennes augmentent le catabolisme des LDL (lipoprotéines de faible densité) (22,3 et 24) et, à cause de cette effet, elles sont classées parmi les médicaments à action catabolique sur les lipoprotéines (voir figure 3) (23).

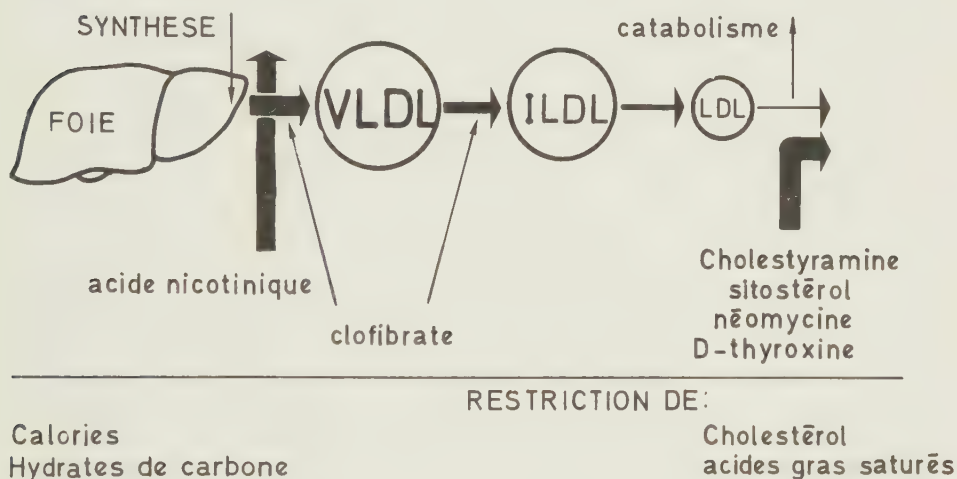


Figure 3 : Schéma des relations cataboliques entre les VLDL, ILDL et LDL, montrant également les lieux d'action possibles des agents hypolipidémiques (selon R. Levy)

Pykalisto et ses collaborateurs (28,38) ont expliqué, récemment, l'action des hormones thyroïdiennes sur le tissu adipeux par une régulation de l'activité ou de la production de la lipoprotéine-lipase. A ce sujet, il faut également mentionner que l'action des hormones thyroïdiennes pourrait être synergistique avec celle des catécholamines. La réduction, au moins partielle, de la symptomatologie dans les thyrotoxicoses par les bêta-bloqueurs le suggère.

Parmi les analogues des hormones thyroïdiennes, le D-isomère de la thyroxine semble avoir un effet calorigène beaucoup moins important que son effet hypocholestérolémiant, comparé avec la L-T4

(19). En effet, il a été trouvé que la D-T4 diminue le cholestérol plasmatique d'environ 50%, et ceci à une dose située entre 1/10 et 1/40 de celle qui augmente de 50% la consommation d'O₂ et la fréquence cardiaque (13,42,18 et 3). Cette constatation est assez paradoxale, étant donné que toutes les substances dextrogyres sont reconnues être biologiquement inactives.

Parmi les théories établies pour expliquer l'action biologique de la D-thyroxine figure celle qui préconise que la D-T4 agit seulement après conversion totale ou partielle, au niveau cellulaire, en acide tétraiodothyroacétique (TETRAC) (8). Cette hypothèse, évoquée par plusieurs auteurs, fait le sujet de la présente étude, laquelle a pu être réalisée grâce au dosage du TETRAC par RIA.

MATERIEL ET METHODES

1) Métabolisme de base

Des expériences ont montré que, pendant le repos, les méthodes de calorimétrie directe et indirecte donnent des résultats équivalents (7). Etant donné que la calorimétrie indirecte utilise un processus beaucoup plus simple que la calorimétrie directe, nous avons choisi la première méthode.

La calorimétrie indirecte est basée sur l'équation de Weir (39) :

$$MB = \dot{V}E \times (1.046 - 0.5 EO_2)$$

où $\dot{V}E$ est le volume d'air expiré, exprimé en litres par minute et corrigé pour une température de 0° C et pour une pression atmosphérique de 760 mm de Hg; EO_2 est le pourcentage d'O₂ dans l'air expiré. Pour mesurer le volume d'air expiré, nous avons utilisé les sacs de Douglas. Après avoir analysé l'air expiré pour l'O₂ (Taylor Servomex, oxygen analyser, méthode basée sur la qualité paramagnétique de l'O₂ (36)), le volume d'air contenu dans le sac a été déterminé en utilisant un spiromètre électronique (Pneumotach Hewlett-Packard). Le métabolisme de base calculé ainsi a été rapporté en KCal/h/m² de surface corporelle en utilisant l'équation :

$$\text{surface corporelle} = W^{0.425} \times H^{0.725} \times 0.007184 \quad (41)$$

où W = poids en kg et H = taille en cm.

2) Cholestérol

Le dosage du cholestérol plasmatique a été effectué par la méthode enzymatique décrite par Schettler et Nussel (32).

3) Triglycérides

Pour le dosage des triglycérides, c'est la méthode enzymatique décrite par Wahlefeld et Bermeyer (37) qui a été utilisée.

4) Thyroxine et 3,5,3' – triiodothyronine

Les hormones thyroïdiennes ont été dosées par radioimmuno-assay (4,5). Aucune correction pour la D-T4 et la D-T3 n'a été faite, étant donné que les réactions croisées des L-T4 et L-T3 avec la D-T4 et la D-T3 étaient proches de 100%. L'interférence du TETRAC dans le RIA de la T4 était de 55% et les valeurs de la T4 ont été corrigées.

5) TETRAC

Le TETRAC a été mesuré par radioimmuno-assay. Le RIA pour le TETRAC a été publié sous forme d'abstract en 1976 (6).

6) Test à la TRH

Le test à la TRH a été effectué en injectant 200 mcg de TRH "ROCHE" et en dosant la TSH par RIA (31), à -15 minutes, 0 minute, 20 minutes et 30 minutes.

La D-T4 a été fournie en comprimés par Henning Inc., Berlin (DYNOTHEL). La dextrothyroxine contient moins de 0,2% de L-T4. Le contenu en D-T3 dans le DYNOTHEL est environ de 0,5%. Le TETRAC a été fourni par SIGMA St LOUIS. Le pouls et la tension artérielle ont été mesurés après avoir alité les sujets pendant une demi-heure.

Protocole de l'expérience

Huit personnes euthyroïdiennes âgées de 20 à 30 ans ont été étudiées. Pendant la première période, quatre sujets ont reçu de la D-T4 (6 mg le matin à jeûn en dose unique) et les quatre autres ont reçu du TETRAC (150 mcg le matin à jeûn en dose unique). Le traitement a été administré pendant 21 jours. Après un intervalle de 6 semaines, les mêmes sujets sont repris, mais le traitement est inversé. Les paramètres suivants ont été contrôlés : cholestérol, triglycérides, T3, T4, TETRAC, TRIAC, pouls et tension artérielle; ceci trois fois avant le début de l'étude et, par la suite, aux jours 1, 3, 5, 7, 9, 11, 17, 20 et 21 durant la prise des médicaments et les jours, 1, 2, 4, 7, 10, 14 et 18 après l'arrêt des médicaments. Le test à la TRH a été effectué le dernier jour du traitement (jour 21). Le métabolisme de base a été calculé deux fois avant le début du traitement et deux fois pendant la dernière semaine du traitement.

RESULTATS

a) Hormones thyroïdiennes et leurs métabolites

TRAITEMENT A LA D-T4 :

Comme le montrent les figures 4 et 5, nous assistons à une forte augmentation de la T4 et de la T3 ($P < 0.01$) sous administration de 6 mg/jour de D-T4. Ces résultats sont en accord avec les résultats des travaux d'autres auteurs (11). La valeur moyenne de T4 passe de 6,66 mcg/dl à 11 mcg/dl. L'augmentation est assez rapide, puisque nous arrivons à un plateau dès le 5ème jour du traitement. Après l'arrêt de l'administration de la D-T4, il se produit une chute rapide de la T4 en 24 heures, pour atteindre ensuite des valeurs légèrement inférieures aux valeurs de base. Ceci est probablement dû à la mise au repos de la sécrétion thyroïdienne endogène (voir test à la TRH). Cette diminution dure environ une semaine et, par la suite, nous avons de nouveau des taux semblables à ceux observés avant le traitement.

L'augmentation de la T3 chez tous les sujets traités avec la D-T4 est probablement due à une conversion endogène de la D-T4 en D-T3 (17). Néanmoins, il faut souligner le fait que la D-T4 utilisée était contaminée par la D-T3 à un taux d'environ 0,5%. Toutefois, cet apport exogène de D-T3 doit représenter une très petite fraction de celle produite par déiodation in vivo. Sous traitement à la D-T4, on observe une forte augmentation du taux sanguin de TETRAC. Le rapport $\frac{\text{TETRAC}}{\text{T4}}$ augmente de 0,17 à 8% sous traitement de D-T4, ce qui signifie une augmentation d'environ 50 fois. Cependant, les taux de TETRAC restent nettement inférieurs à ceux atteints sous traitement par 150 mcg/jour de TETRAC.

TRAITEMENT AU TETRAC :

L'administration de 150 mcg/jour de TETRAC ne provoque pas de changement significatif du taux plasmatique de la T4 et de la T3 (figures 4 et 5), bien que les taux sanguins de TETRAC dépassent

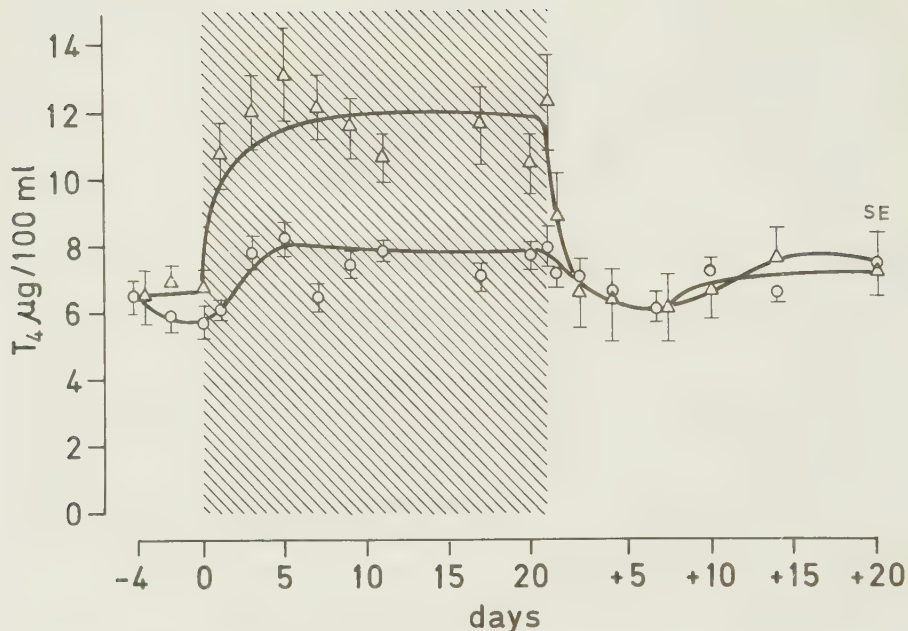


Figure 4 : Modifications du taux plasmatique de la T4 sous traitement de 6 mg/j de D-T4 (triangles) et de 150 mcg/j de TETRAC (cercles)

nettement ceux atteints lors du traitement par la D-T4 (figure 6). Sous administration de 150 mcg/jour de TETRAC, on obtient un taux sérique de TETRAC de 2 500 ng/100 ml tandis que, sous 6 mg/jour de D-T4, on obtient un taux sérique de TETRAC de 750 ng/100 ml. Le taux sérique de TETRAC avant traitement (taux de base) est de l'ordre de 11 ng/100 ml. La baisse du taux sérique de TETRAC après arrêt du médicament est rapide, la concentration sérique atteignant 50% du taux du dernier jour du traitement, ceci après 3 à 4 jours.

Le TRIAC n'a pas été mesurable et, comme le seuil de la méthode était situé à 25 ng/100 ml, il faut admettre qu'il était au-dessous de 1% du TETRAC.

b) Tests fonctionnels

L'utilisation d'O₂ n'a pas montré de modification significative, ni sous traitement par la D-T4, ni sous traitement par le TETRAC (tableau I, $P > 0,1$). Nous n'avons pas non plus observé de changement

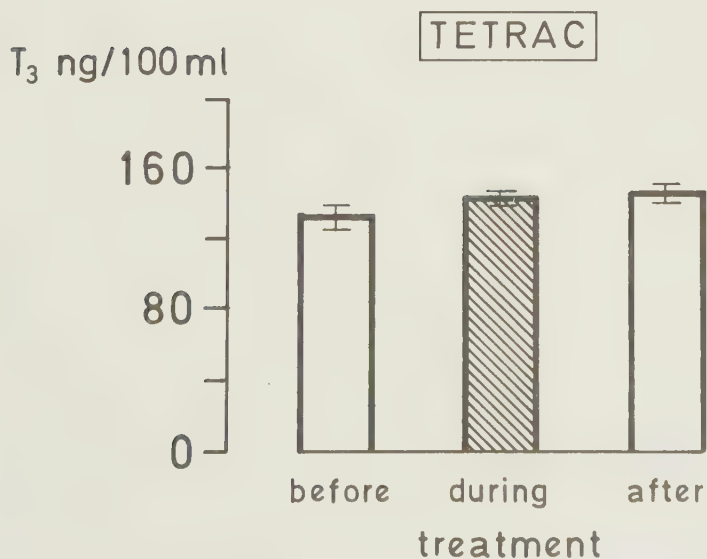
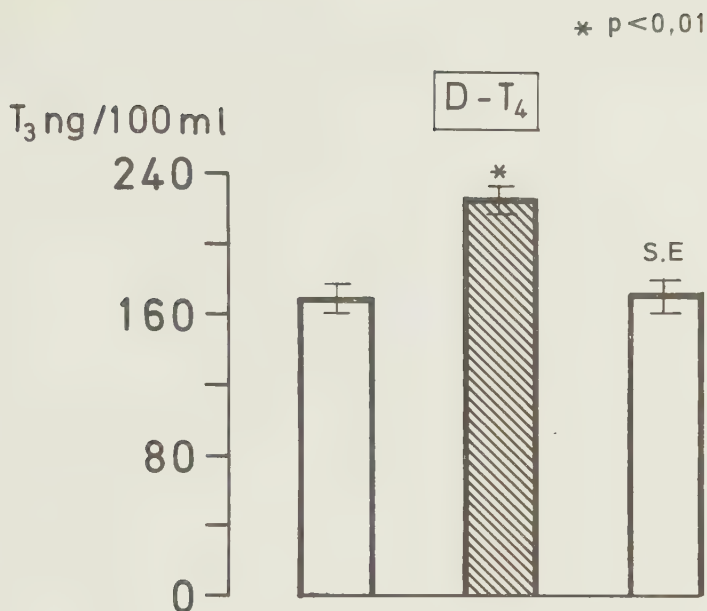


Figure 5 : Taux moyen de T₃ avant, pendant et après traitement par 6 mg/j de D-T₄ (sup.) et 150 mcg/j de TETRAC (inf.)

Normal subjects	Basic metabolic rate			Basic metabolic rate		
	Kcal/m ² /h		Δ %	Kcal/m ² /h		Δ %
	D - T ₄ treatment			TEIRAC treatment		
A.B.	35.75	35.43	- 0.90	34.75	33.73	- 2.94
J-M.C	45.70	42.54	- 6.91	42.84	42.99	+ 0.35
P.M.	38.66	38.43	- 0.59	38.14	37.14	- 2.62
T.N.	38.56	39.80	+ 3.22	39.38	36.92	- 6.25
D.H.	38.44	37.12	- 3.43	38.39	38.44	+ 0.13
Mean	39.42	38.66	- 1.72	38.75	37.84	- 2.27
S D	3.71	2.70	3.75	2.90	3.36	2.69
S E	1.66	1.21	1.68	1.30	1.50	1.20

Tableau I :

Variations du métabolisme basal mesuré par la méthode de calorimétrie indirecte sous traitement de 6 mg/j de D-T₄ et de 150 mcg/j de TEIRAC. Il n'y a pas de variation statistiquement significative ($P > 0.1$).

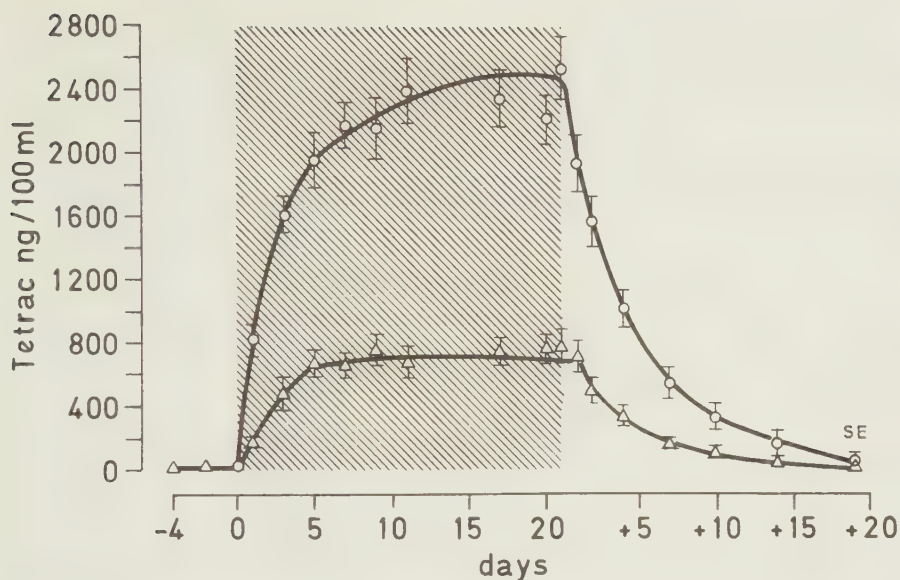


Figure 6 : Modifications du taux plasmatique du TETRAC sous traitement de 6 mg/j de D-T4 (triangles) et 150 mcg/j de TETRAC (cercles)

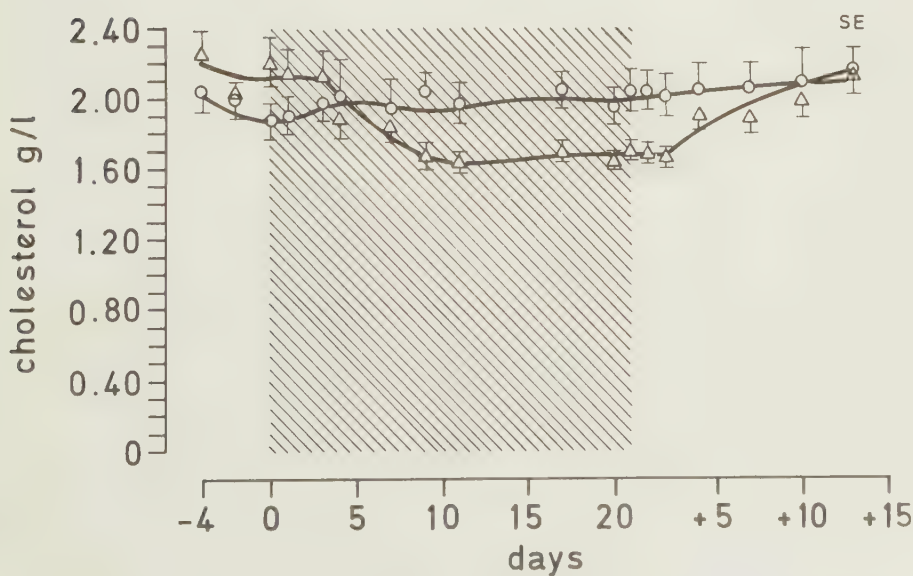


Figure 7 : Modifications du taux plasmatique du cholestérol sous traitement de 6 mg/j de D-T4 (triangles) et 150 mcg/j de TETRAC (cercles)

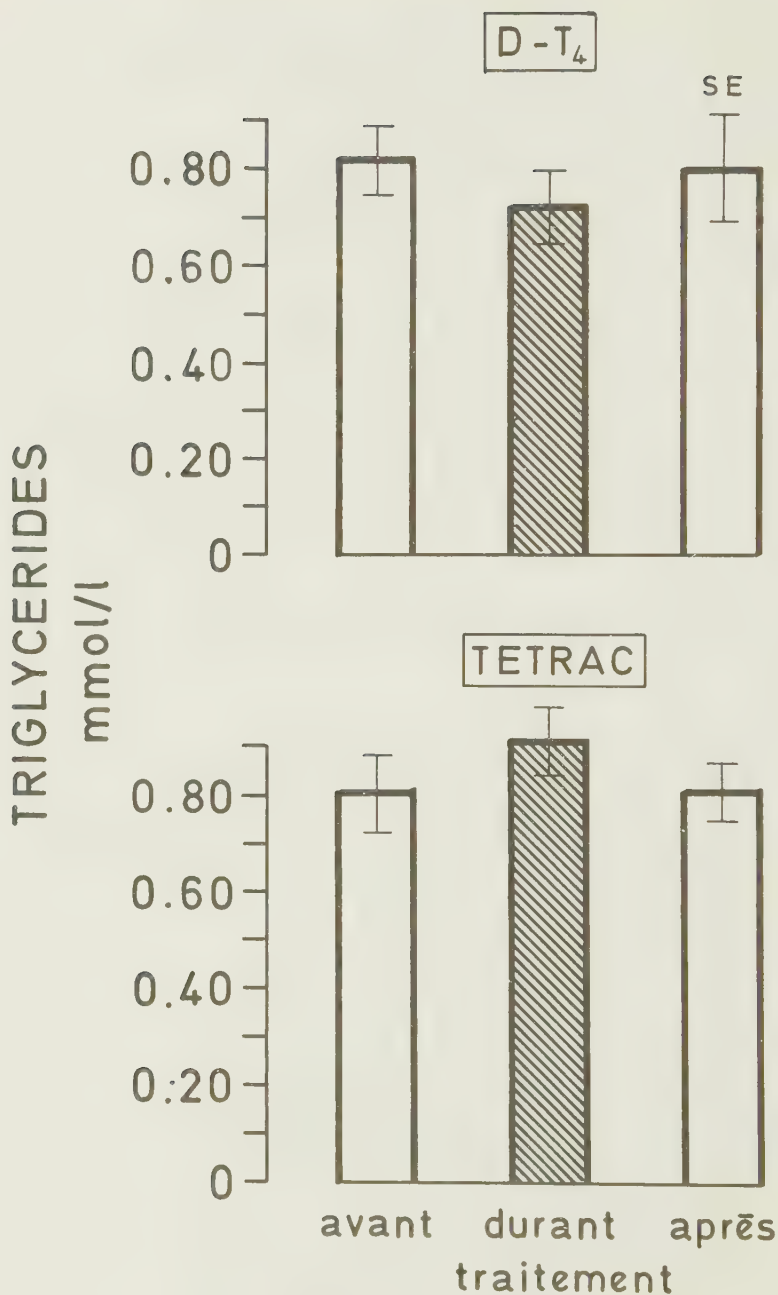


Figure 8 : Taux des triglycérides plasmatiques avant, pendant et après traitement par 6 mg/j de D-T₄ (sup.) et 150 mcg/j de TETRAC (inf.)

concernant le pouls et la tension artérielle. Chez un des sujets, pendant la dernière semaine du traitement par la D-T4, une légère diarrhée (3 selles par jour) est apparue, sans autre cause évidente.

Comme on s'y attendait (10,25,26) le taux plasmatique du cholestérol baisse sous traitement à la D-T4. Cette baisse commence dès la première semaine du traitement et atteint sa valeur maximale au

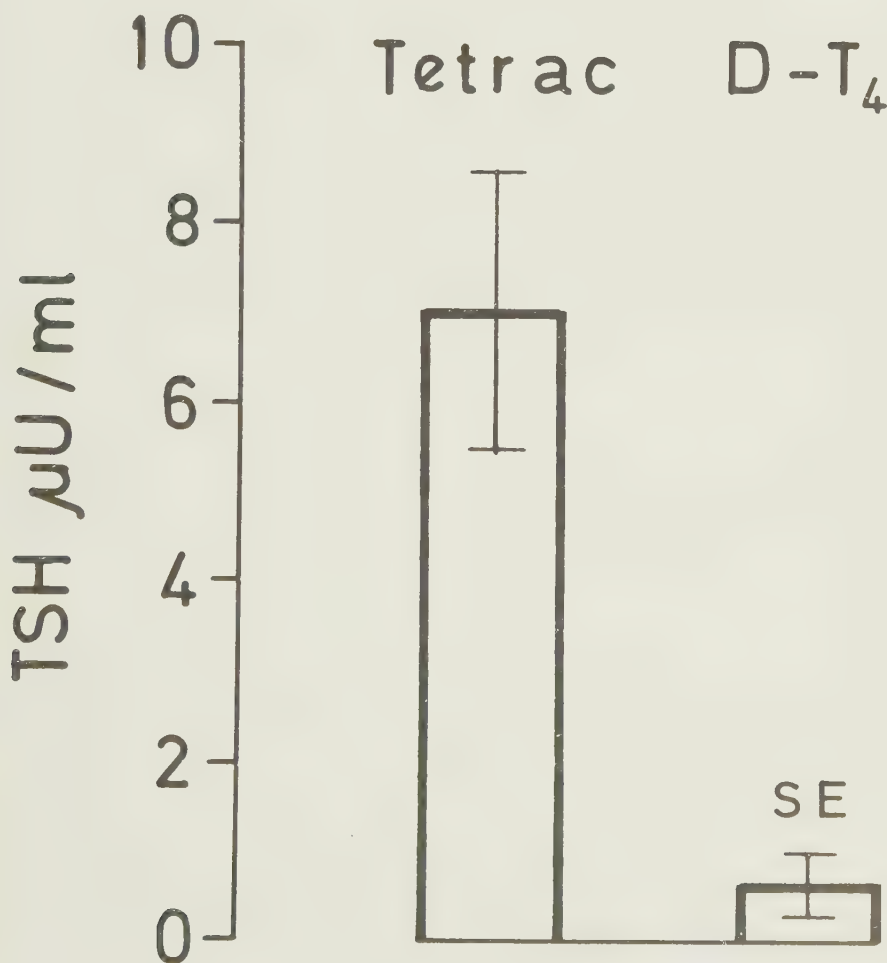


Figure 9 : Moyenne de Δ max TSH après injection de TRH, $(\frac{20'+30'}{2} - \frac{-15'+0'}{2})$, chez 8 sujets après trois semaines de traitement par 150 mcg/j de TETRAC et 6 mg/j de D-T4.

début de la troisième semaine. Le cholestérol s'abaisse lentement et sa concentration reste basse durant 3 à 4 jours après l'arrêt de l'administration de la D-T4 (figure 7). Sous TETRAC, il n'y a aucun changement du cholestérol. Les triglycérides ont baissé sous traitement par la D-T4, mais cette diminution n'est pas significative ($P>0,1$). Sous TETRAC, la concentration des triglycérides reste inchangée (figure 8).

La production de TSH stimulée par 200 mcg de TRH (test à la TRH) est supprimée par une dose journalière de 6 mg de D-T4 (tableau II) tandis qu'on n'observe aucune modification de la TSH après stimulation par la TRH sous 150 mcg/jour de TETRAC (tableau III).

La figure 9 montre l'augmentation maximale de TSH par rapport à la valeur de base ($\Delta \text{ max.} = \frac{20' + 30'}{2} - \frac{-15' + 0'}{2}$), sous régime de 6 mg/jour de D-T4 et de 150 mcg/jour de TETRAC. Sous TETRAC, la moyenne $\Delta \text{ max}$ est de 6,97 mcg de TSH/ml, ce qui est une réponse normale. Sous D-T4, la moyenne $\Delta \text{ max}$ est de 0,58 mcg de TSH/ml, ce qui prouve la suppression de la réponse de la TSH à la TRH.

	T ₄ μg/100 ml	T ₃ ng/100 ml	TSH ₁ μU/ml	TSH ₂ μU/ml	ΔTSH μU/ml
J-M. C.	10.07	242.33	2.2	4.4	2
Ph. M.	14.22	181.67	<1	<1	0
J.P.	9.49	190.29	2.05	3.6	1.55
D.H.	14.83	218.57	2.95	2.4	0
L.V.	9.51	264.00	2.07	1.70	0
A.B.	14.66	257.00	<1.25	<1.25	0
T.N.	9.77	197.00	1.99	2.35	0.36
C.G.	10.86	204.71	<1.25	<1.25	0
Mean	11.68	219.41	1.78	2.18	0.49
S D	2.44	31.44	0.71	1.28	0.8
S E	0.86	11.12	0.25	0.45	0.29

Tableau II : Taux basal de TSH₁ et taux de TSH₂ stimulée par la TRH (30 minutes après l'injection i.v. de 200 mcg de TRH "ROCHE") chez 8 sujets ayant reçu 6 mg/j de D-T4 pendant trois semaines. Sur le même tableau figurent les taux moyens de T4 et de T3.

	T ₄ μg/100 ml	T ₃ ng/100 ml	TSH 1 μU/ml	TSH 2 μU/ml	ΔTSH μU/ml
J-M. C	8.03	138.7	3.35	10.25	6.90
Ph. M.	8.09	159.9	4.30	21	16.70
J.P.	6.94	129.6	4.05	12	7.95
D.H.	8.43	188.0	3.25	7.80	4.55
L.V.	6.63	128.7	2.63	7.95	5.33
A.B.	7.50	129.7	2.01	3.05	1.04
T.N.	6.84	140.6	2.85	7.35	4.50
C.G.	6.66	137.7	2.70	11.50	8.80
Mean	7.39	144.11	3.14	10.11	6.97
S D	0.72	20.40	0.76	5.23	4.61
S E	0.25	7.21	0.27	1.85	1.63

Tableau III : Taux basal de TSH₁ et taux stimulé par la TRH₂ (30 minutes après l'injection i.v. de 200 mcg de TRH "ROCHE"), chez 8 sujets ayant reçu 150 mcg/j de TETRAC pendant trois semaines. Sur le même tableau figurent les taux moyens de T₄ et de T₃.

DISCUSSION

Pendant les dix dernières années, l'acquisition de nouvelles connaissances a permis une révision du concept des hyperlipémies et des hypercholestérolémies. Ainsi, on parle aujourd'hui d'hyperlipoprotéïnémies plutôt que d'hyperlipémies, étant donné que les lipides plasmatiques, y compris les triglycérides et le cholestérol, circulent dans la plasma non sous une forme libre, mais sous la forme de complexes lipoprotéiniques.

On sait maintenant non seulement que les hyperlipémies et les hypercholestérolémies sont secondaires aux hyperlipoprotéïnémies, mais on a pu démontrer qu'il existe une meilleure corrélation entre les maladies cardiovasculaires et la répartition du cholestérol dans certaines fractions lipoprotéiniques, qu'avec le taux du cholestérol total (30,35).

La découverte de récepteurs spécifiques pour les lipoprotéines de basse densité (les lipoprotéines porteuses du cholestérol les plus importantes), au niveau de la membrane des cellules cibles, représente un mécanisme de contrôle très important pour l'utilisation cellulaire du cholestérol. Elle explique, d'une manière satisfaisante, la physiopathologie de l'hypercholestérolémie familiale (1) et renforce le concept issu des travaux de Siperstein, Dietschy et collaborateurs, concept selon lequel 90% du cholestérol corporel est synthétisé dans le foie et l'intestin, ceci malgré le besoin en cholestérol de tous les tissus non hépatiques et leur capacité enzymatique pour sa synthèse (2).

Toutefois, ces nouveautés dans le domaine des hyperlipémies et des hypercholestérolémies n'ont pas rendu plus facile le traitement des hyperlipoprotéïnémies. Ce traitement continue à gagner l'intérêt médical, étant donné que son objectif reste le même, c'est-à-dire diminuer le risque de la maladie coronarienne, soit chez les patients qui ont déjà eu des manifestations d'insuffisance coronarienne, soit chez les patients asymptomatiques à haut risque.

Il est donc tout à fait justifié de mieux connaître l'action d'un médicament, la D-thyroxine, connu déjà depuis très longtemps pour ses effets hypocholestérolémiants, mais qui est utilisé d'une manière très

limitée. En effet, on a observé que, chez les patients présentant une symptomatologie et/ou une sémiologie de maladie coronarienne (40), ce traitement augmentait plutôt la morbidité et la mortalité pour les maladies cardio-vasculaires.

Jusqu'à présent, il y a eu très peu d'études relatives au mécanisme d'action de la D-T4. Dans une tentative pour expliquer l'effet biologique de la D-T4, de Groot et Stanbury émettent les hypothèses suivantes :

- 1) l'action thyroïmimétique de la D-T4 est due à sa contamination par le L-isomère et/ou
- 2) l'action thyroïmimétique de la D-T4 est due à sa conversion, au niveau cellulaire, en son métabolite actif, le TETRAC, substance caractérisée par l'absence de l'atome de carbone asymétrique.

La première hypothèse peut être rejetée puisque, dans notre étude, la D-T4 utilisée contenait moins de 0,02% de L-T4, ce qui signifie moins de 12 mcg de L-T4 pour une dose administrée de 6 mg/jour de D-T4, quantité sans effet biologique.

La deuxième hypothèse était plus plausible, étant donné le fait que le TETRAC peut être considéré comme le métabolite commun de la L/D-T4, grâce à l'absence du carbone asymétrique de l'alanine, ceci d'autant plus que d'autres auteurs tels que Pearson, Goolden, Lerman et Pitt-Rivers (29,14,20 et 21) avaient montré un effet particulier du TETRAC et du TRIAC sur le cholestérol. Cependant, tous ces auteurs ont utilisé de fortes doses de ces substances et n'ont pas pu mesurer les taux plasmatiques du TETRAC et du TRIAC.

Grâce au dosage du TETRAC plasmatique par RIA, notre travail a démontré, d'une façon qui ne laisse aucun doute, que cette hypothèse séduisante est erronée. Comme le montre la figure 6, l'administration de 6 mg/jour de D-T4 augmente le taux du TETRAC plasmatique de 11 à 800 ng/100 ml, ce qui est un taux considérable. Simultanément, nous obtenons une diminution significative du taux du cholestérol plasmatique (figure 7) et nous induisons une hyperthyroïdie chimique (suppression de l'augmentation de la TSH stimulée par la TRH, figure 9 et tableau II). L'administration de 150 mcg/jour de TETRAC provoque une augmentation du taux du TETRAC plasmatique qui est alors 2 à 3 fois plus élevé que celui atteint par transformation endogène (figure 6). Toutefois, malgré ce taux élevé, nous n'avons aucun effet sur le cholestérol et le test à la TRH reste dans les limites de la norme (figures 7 et 9, tableau III).

Les résultats de ce travail permettent de conclure que l'action de la D-T4 n'est pas due aux deux hypothèses émises ci-dessus. Il faut donc évoquer d'autres hypothèses pour expliquer son action au niveau de la cellule thyroïdienne et aux niveaux du métabolisme du cholestérol.

Le fait que nous obtenions une abolition complète de la réponse de la TSH à sa stimulation par la TRH traduit une activité exagérée des hormones thyroïdiennes. Ceci est possible malgré les concentrations sériques de T4 et de T3 qui restent dans les limites de la norme (figures 4 et 5), car le métabolisme des D-isomères est beaucoup plus rapide que celui des formes lévogyres (34,15). Il reste à savoir si cet hypermétabolisme en soi peut expliquer l'abaissement du cholestérol sérique ou s'il serait différent en induisant un hypermétabolisme identique avec de la L-T4. Rien ne permet actuellement de trancher cette question. Cependant, nous pensons que l'effet de la D-T4 sur le métabolisme du cholestérol est plus marqué que sur le métabolisme basal, étant donné le fait connu que la D-T4 peut se lier au récepteur nucléaire des hormones thyroïdiennes (9,27) et se concentrer davantage dans le foie que la L-T4 (34,27,16). Étant donné que l'action des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme du cholestérol se situe surtout au niveau de la synthèse hépatique, on peut postuler que la D-T4 et la D-T3 ont une action préférentielle au niveau hépatique.

REFERENCES

1. BILHEIMER D.W., BROWN M.S. and al : "Genetics of the low density lipoprotein receptor"
J. Clin. Invest. 61 : 678-696, 1978
2. BROWN M.S., GOLSTEIN J.L. : "Receptor-mediated control of cholesterol metabolism"
Science 191 : 150-154, 1976
3. BUCHWALD H., MOORE R., VARCO R. : "Surgical treatment of hyperlipidemia"
Circulation 1 : I-1 — I-12, 1974
4. BURGER A. : "Thyroxin Radioimmunoassay"
Clinical Biochemistry principles and methods, WALTER de GRUYTER — Berlin — New York, 1974
5. BURGER A., SAKOLOFF C. and al : "Radioimmunoassays of 3,5,3'-Triiodo-L-Thyronine with and without a prior extraction step"
Acta Endocr. 80 : 58-69, 1975
6. BURGER A. : "The pathophysiological significance of tetrac" Abstracts of short communications and posters presentations.
Vth International Congress of Endocrinology, Hamburg, 52, 1976
7. CARLSON L.D. and HUIT
Control of Energy exchange, 120-131, New York, 1966
8. DeGROOT L.J., STANBURY J.B. : "The thyroid and its diseases"
John Wiley and Sons, Inc. New York, 1975
9. DeGROOT L.J., TORRESANI J. : "Triiodothyronine binding to isolated liver cell nuclei"
Endo. 96 : 357-369, 1975
10. "Dextrothyroxine for lowering cholesterol"
The medical letter, 18, issue 455 : 53-54, 1976
11. GLESS K.H., OSTER P. and HUEFNER M. : "Influence of D-T4 on plasma thyroid hormones levels and TSH secretion"
Horm. Metab. Res. 9 : 69-73, 1977
12. GLOBEL B., WEINHEIMER B. : "TRH-test under D-T4 medication"
Compact News in Nuclear Medicine 44 : 46-48, 1977
13. GOODMAN and GILMAN : "The pharmacological basis of therapeutics"
Macmillan, 5th edition New York, 750-751, 1975

14. GOOLDEN A.W.G. : "The physiological activity of tetraiodothyroacetic acid"
Lancet 890-891, 1956
15. GOSLINGS B., SCHWARTZ H. and al. : "Comparison of the metabolism and distribution of L-triiodothyronine and triiodothyroacetic acid in the rat : a possible explanation of differential hormonal potency"
Endo 98 : 666-675, 1976
16. GREENBERG C.M., BLANK B., and al
Physiology 205 : 821-826, 1973
17. HUEFNER M. and KNOEPFLE M. : "Biochemical basis of thyroid stimulation and thyroid hormone action"
Workshop conference, Germany, Sept. 26-27th, 1975
18. KRIKLER D.M. : "Therapy of lipid disorders"
J. Clin. Path. 26, suppl. 5 : 72-77, 1973
19. LEES S., WILSON E.D. : "The treatment of hyperlipidemia"
N. Engl. J. Med., 284 : 186-195, 1971
20. LERMAN J. : "Dissociation of response to triiodothyroacetic acid in myxedema : a comparison with response to thyroid substance"
J. Cl. Endo. Met. 21 : 1044-1053, 1961
21. LERMAN J. and PITT-RIVERS R. : "Physiologic activity of triiodo- and tetraiodothyroacetic acid in human myxedema"
J. Cl. Endo. Met. 16 : 1470, 1956
22. LEVY R. : "Hyperlipoproteinemia, some basic concepts on diagnosis and management"
JAMA, 226 : 648-649, 1973
23. LEVY R., MORGANROTH J. and RIFKIND B. : "Treatment of hyperlipidemia"
N. Engl. J. Med. 290 : 1295-1301, 1974
24. LEVY R., FREDRICKSON D. and al : "Dietary and drug treatment of primary hyperlipoproteinemia"
Ann. Intern. Med. 77 : 267-294, 1972
25. LEVY R. : "Drug therapy of hyperlipoproteinemia"
JAMA. 21, 235 : 2334-2336, 1976
26. MARGOLIS S. : "The hyperlipoproteinemias in adolescence"
Med. Cl. North Am., 59 : 1359-1369, 1975
27. OPPENHEIMER J.H., SCHWARTZ H.L. and al : "Physiological significance of nuclear receptors sites"
Thyroid Hormone Metabolism, Ed. W. Harland and S. Orr., Academic Press, 1975, London
28. PYKALISTO O., GOLDBERG A.P. and BRUNZELL J.D. : "Reversal of decreased human adipose tissue lipoprotein lipase and hypertriglyceridemia after treatment of hypothyroidism"
J. Cl. Endo. Met. 43 : 591-600, 1976
29. RALL J.E., PEARSON O.H. and al : "Metabolic effects in man of the

acetic-acid analogues of thyroxine and triiodothyronine"

J. Cl. Endo. Met. 16 : 1299-1310, 1956

30. RHOADS G., GULBRANDSEN L. and KAGAN A. : "Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men"
N. Engl. J. Med. 294 : 293-298, 1976
31. RIA-mat TSH test procedure
Cat. No 3940 Radiopharmazeutika
32. SCHETTLER G. and NUESSEL E. : Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.
10 : 25, 1975
33. SCULLY R.E., GALDABINI J.J. and al : "Normal reference laboratory values"
N. Engl. J. Med. 298 : 34-45, 1978
34. SHAPIRO H.C., SURKS M.I. and OPPENHEIMER J.H. : "Cellular and plasma protein determinants in the differential distribution and metabolism of D- and L-thyroxine in the rat"
Endo 88 : 93-101, 1971
35. TALL A.R. and SMALL D.M. : "Plasma high density lipoproteins"
N. Engl. J. Med. 299 : 1232-1236, 1978
36. TAYLOR SERVOMEX
Application note, 7982, 1973
37. WAHLEFELD A.W. and BERGMAYER : "Methoden der enzymatischen Analyse" 3. Aufl. Bd Verlag Chemie, Weinheim 1974, S. 1878
38. WARDLE E.N., SCHARDT W. and ULDALL P.R. : "Study of the lipid-lowering action of cholestyramine and Nilevar in patients with chronic renal failure"
Postgr. Med. J. 50 : 737-740, 1974
39. WEIR V. : "New method for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism"
J. Physiol. 109 : 1-9, 1949
40. WILKINS R. and STAMLER J. : "The Coronary Drug Project"
JAMA. 220 : 996-1008, 1972
41. WRIGHT S. : "Physiologie appliquée à la médecine"
Flammarion médecine-science, 12ème édition, Paris 1973, p. 212
42. YESHURUN D., GOTTO A.M. : "Drug treatment of hyperlipidemia"
Am. J. Med. 60 : 379-396, 1976

